

特発性正常圧水頭症に 目を向けることの意義

湯 浅 龍 彦

IRYO Vol. 60 No. 7 (431-436) 2006.7

キーワード 正常圧水頭症, 特発性慢性水頭症, 歩行障害, 認知障害, 尿失禁

はじめに

「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究」班が平成17年度から新たにスタートした。本研究班のルーツは昭和53年の特定疾患調査研究事業「水頭症研究班」まで遡るが、そこでは、小児の先天性水頭症を主題として研究が進められてきた経緯がある。途中、平成4年から平成10年の間、高知医大の森惟明班長により正常圧水頭症に関する研究が行われた（本誌森論文参照）。その後、再び研究の主題が先天性水頭症に移って6年が経過し、本年度から再び特発性正常圧水頭症 idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) の研究班としてスタートした。

今なぜ iNPH の研究が重要か。それはわが国が未曾有の高齢化社会に突入していることにも関連するが、iNPH が高齢者の認知障害、歩行障害、転倒や寝たきりの原因として看過できない、しかも正しく診断できれば治療法もあるということで、重要な病態であるからである。ただ、残念なことには、一般

的には iNPH の意義が正しく認識されているとはいえない状況があって、その臨床的、社会的意義については今後研究班の活動を通して明らかにされなければならない。

本稿では iNPH 研究班のスタートに当たり、iNPH の問題点がどこにあるのかについて解説する。

I) iNPH の名称について

まず、「正常圧」という表現はこれまでも何度も論議されてきた¹⁾。決して「正常圧」ではないというのがその論議の核心である。髄液の圧の均衡としては緩やかな高圧に傾いている²⁾。Bret ら³⁾は、慢性水頭症 chronic hydrocephalus が実態を表す言葉として推奨している。同様の病態はどの年齢にもしたがって若年者にもあるとした。本研究班では、NPH の名称に関して論議するつもりはなく、より重要な論点である脳室拡大の機序の解明と予防と治療法開発に重点を置く。現実的な問題を取り上げる立場から老年期における原因不明の慢性水頭症が研究の対象となる。その意味から、本研究班は、老年期の特発性慢性水頭症 idiopathic chronic hydrocephalus in elderly (iCHE) を対象とした臨床研究を目指すものである。

国立精神・神経センター国府台病院神経内科
別刷請求先：湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院
院長神経内科
〒272-8516 千葉県市川市国府台1-7-1
(平成18年2月28日受付, 平成18年4月21日受理)

The Significance of Pay-attention to Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

Tatsuhiko Yuasa

Key Words : normal pressure hydrocephalus, chronic hydrocephalus, gait disturbance, cognitive impairment, urinary incontinetia

II) iNPH/iCHEの本態は何か

正常圧水頭症 normal pressure hydrocephalus (NPH) という概念は Adams RD, Fisher CM, Hakim ら (1965) らより以前からあったとされるが¹⁾, 近年この概念を普及させたのは, 間違いなく Adams ら³⁾である. 彼らは, クモ膜下出血の後に歩行障害, 認知障害, 尿失禁を3徴とする症候群で, 髄液を抜くことにより症状が改善するとした. このようなクモ膜下出血や髄膜炎などの髄液吸収障害をもたらす明らかな原因のあるものと, そのような明快な原因疾患がなくて, 慢性の水頭症を来すものがある. そのようなものを特発性 NPH (iNPH) と呼ぶ.

iNPH/iCHE は一つの疾患を表すものではない. これが一つの疾患単位であるとするためには, 原発性 primary の病態が存在するかどうか大きな鍵になる. それは今後の研究の進展によるわけであるが, 現時点では疾患単位というよりは, 様々な原疾患を背景に有する髄液循環動態異常に基づく症候群と見做すのが正しい立場と考える. それはあたかも高血圧症に様々な原因とリスクファクターが存在するのと同じと考えればわかりやすい. 髄液循環動態の異常があつて, 一見緩やかな平衡状態にあるものの慢性的にわずかの均衡の崩れがあつて機能的・動的には脳圧亢進状態が潜在していて, 画像で見れば, 脳室が拡大している状態と考えるべきである. 原因不明の慢性の水頭症というゆえんはここにある. この脳室拡大の機序を理解するには, 髄液の産生, 循環, 吸収に関する生理的な側面と病態の解明が必須である.

そこで, iNPH/iCHE の本態が髄液動態異常にあるということは直感的に理解できるのであるが, 具体的な機序となると明らかでない. iNPH/iCHE に関してはいまだに不明のことが多い. iNPH/iCHE にまつわるミステリーを列挙すると, (1)脳室拡大がいつから始まったのか明らかでない. (2)脳室拡大があつてもほとんど無症状の人もある. つまり脳室拡大と症状が相関しない. (3)症状が現れる時に最後の引き金となる因子が特定されていない. (4)iNPH/iCHE の画像所見上, 本質的な所見と随伴所見とを区別しておく必要があるが今の所それが明らかでない. (5)髄液タップテストにみられるようにわずか30 ml の髄液を抜くだけでドラマチックに症状が改善する例がある. おそらく物理的に圧迫されたり, 伸展されていた構造が除圧によって圧迫・伸展から解

放されたと考えるわけである. この際に脳のどの構造のどのような機能がこれに関わっていたのか明らかでない. (6)最後に iNPH/iCHE の本態が何か, 何が髄液循環動態不全を引き起こすのか, まさに本研究班での研究を通して機序が明らかにされるであろう.

III) iNPH/iCHE の背景因子

それでは, iNPH/iCHE の背景にはどのような因子, あるいは疾患があるのであろうか. どのようなリスクファクターが関わっているのでしょうか. 混乱を避けるために再度強調しておきたいことは, 少なくとも髄液の吸収障害が予測されるクモ膜下出血や明らかな髄膜炎の既往症例は本論議から除くが, ある疾患, たとえば Alzheimer 病の患者に iNPH/iCHE が合併している場合⁴⁾⁻⁷⁾, Alzheimer 病における何らかの因子が iNPH/iCHE の誘因となっている可能性があると考えられる. しかし, 逆は真ならずである. 同様の考え方は, Binswanger 病についてもいえるし, 進行性核上性麻痺⁸⁾や, 大脳皮質基底核変性症⁹⁾についてもいえる. つまり iNPH/iCHE の背景には様々な疾患が存在し, それらの疾患固有の因子がリスクファクターとして作用するかも知れないし, 各疾患の共通項がとくに重要なリスクファクターとして働く可能性もあるであろう.

IV) iNPH/iCHE の本質的な問題は髄液にある

髄液循環動態不全症が iNPH/iCHE の本質的な側面であるとの立場からすれば, 髄液そのものの研究が大切である. つまり, 髄液の循環動態の研究と髄液を対象とした研究である.

(a) 髄液の循環動態に関しては, 髄液の産生, 送り出し, 吸収が深く関わっている. この生理的な側面については本誌の任にあらず, 阿部の論文¹⁰⁾を参照願いたい. それによれば, 髄液は, 脳に123ml 存在する. その内の25ml が脳室にあるとされる. 側脳室, 第3脳室, 第4脳室の脈絡叢で毎分0.35-0.4 ml, 1日当たり500ml 産生される. 第3脳室から第4脳室へは中脳水道を通過して, 脳室からはマジャンディ孔, ルシュカ孔を通り, 脊髓中心管の最尾側は中山孔を通過してクモ膜下腔に抜ける. 正常では1日に4回すっかり入れ替わるとされる. 髄液の吸収は, クモ膜顆粒から上矢状静脈洞への経路が主要な経路と考えられているが, これとは別に通常はクモ膜下腔の毛細血管, 脳へ出入りする動静脈周囲腔から盛

んに吸収される。脊髄周囲の椎間孔の静脈からも吸収される。髄液の一部は、末梢神経の走行にともないクモ膜下腔が進展して神経周膜管内に及び全身に分布する。この経路が東洋医学の経絡であるとの説（橋本一成第5回日本正常圧水頭症研究会特別講演「神経系の組織液としての髄液—その循環路、いわゆるマイナーパスウェイとその臨床的意義」）がある。

脳室から髄液が移動するに当たって髄液に波動を与え移動させ、送り出す力は何であろうか。それには、心臓の拍動、脳の弾性と軟性、脳室上皮細胞の絨毛の働きが重要である。

著者の仮説では、脳室上皮細胞の絨毛の働きの欠如、脳の弾性と軟性が失われること、脳へ出入りする動静脈周囲腔からの吸収低下が髄液循環停滞の主要な因子となっているものと考えている。脳実質で生じている様々な微小循環の障害や異常な蛋白の分泌やそれらのクリアランスの低下も加わって循環動態停滞が促進されると考えられる。

髄液と血液との間には、血液髄液関門があって、血液成分が髄液内にそのまま直接分泌されることはない。一方、髄液には、脳実質から、脳の血管周囲腔を通して様々な物質が分泌される。髄膜からも髄液に生理活性物質が分泌される¹¹⁾。

(b) 髄液の生化学的研究：NPHにおける髄液研究は、ダイナミクスと髄液に漏れ出すバイオロジカルマーカーとの関連が重要である。髄液中のTNF- α ¹²⁾、glycosphingolipid(sulfatide)¹³⁾、tau¹⁴⁾、髄液galaninレベルは術後に低下する¹⁵⁾。また、髄液中のglial fibrillary acidic protein (GFAP)はNPH例で高値¹⁶⁾であった。髄膜から髄液に分泌されるtrace proteinはNPHでは低い。本誌において宮島と新井は、髄液のプロテオーム解析でleucine-rich α -2-glycoproteinの出現をNPHのマーカーとしての意義を提唱している。

V) iNPH/iCHEの疫学的研究

この点に関しては、世界的にもまったく情報の欠落している部分である。今回正常圧水頭症研究班主導によりiNPHの診断基準が示されたのを機会にわが国における本疾患（病態）の頻度を推計する。現在山形県下の特定地域での悉皆的住民検診、また、老健・介護施設などにおける頻度、脳ドック検診を通しての頻度の推計を開始したところである。

VI) iNPH/iCHEの原因と病態研究

iNPH/iCHEの原因と病態研究は、当研究班の重要な任務と考える。症例収集、背景疾患の検討、背景因子の解明、画像研究、髄液の研究、脳病理研究を通してiNPH/iCHEの成立機転を解明する。そのためにコアとなる8課題を設定して検討を開始した。

(a) 画像NPH脳画像研究：iNPH/iCHEにおいて脳画像研究は中心課題である。2つの側面があって、まずiNPH/iCHEの最初の診断根拠を与えるのが画像所見である。脳CTにて前頭葉の側脳室前角の最大径/頭蓋冠の内板の最大径比が0.3以上のものをNPH疑い例とする。そして、MRIにて高位円蓋部所見（水平断ではparasagittal部の脳溝狭小化、冠状断では下位脳槽部の拡大と高位円蓋部が上方へシフトしてparasagittal部の脳溝狭小化している所見）、局所の髄液溜まり所見があればiNPHと見做す。

次にiNPHの病態についての情報を与えるのも脳画像所見である。その場合には、一つには背景疾患に特異的な所見と、iNPHの固有の所見に分かれる。背景疾患として重要なものは、Alzheimer病、進行性核上性麻痺^{8)17)~19)}である。

NPH/iCHEの病態に関連した画像研究としては、Pet画像による研究²⁰⁾では、NPH患者で最も脳血流の低下する部位は、大脳基底核と視床であって、大脳皮質ではないとされている。シャント術前後に有意な変化を呈す脳の部位と症状の相関をみていくことが大切である。今後、MRIの技術の進歩にともない、中脳水道フロー、上衣下領域のADCマップなど、さらには、脊髄レベルでの髄液の停滞にも注目した研究などができるであろう。

(b) 認知機能：NPHにおける認知障害は、80%以上の頻度で見られるが、様々な症状があるが、骨格は、アパシー、物忘れ、注意障害などのいわゆる皮質下障害のパターンを呈す。しかし、中にはAlzheimer病との合併例や大脳巣症状を呈すものもある。前頭葉徴候がみられることもある。シャントでどの程度この認知障害が好転するか否かは、今後の班研究の課題である。当面の問題はこの独特の認知障害を検出するバッテリーをどうしたらよいのかということである（本誌大概論文）。

(c) 排尿機能：NPHにおける尿失禁の意義はいうまでもないが、他の2症状程には検討は進んでいない。膀胱機能障害として、蓄尿障害と排尿障害があるが、NPH初期には蓄尿障害が主体となり、切

表1 特発性正常圧水頭症自己チェックリスト

以下の項目にチェックをしてみましょう。

(1)何かにつまずいたわけでもないのに転びやすくなった。

(2)性格が短気になった，怒りっぽい。

(3)最近歩行のバランスが悪くなった。

(4)歩きだしや，狭い場所で足がすくんでしまう。

(5)物忘れをする。

(6)尿失禁がある。

判定：

(1)+(2)疑いが少しあります。

加えて(3)-(5) 疑いがあります。脳CT検査を受けましょう。

(1)-(6)のすべて 疑い濃厚です。神経内科で精査をうけましょう。

迫性尿失禁，頻尿を呈す。本研究班では，NPH 下における排尿機能障害の病態研究を進めるに当たり新たに排尿障害の障害基準を設けた。榊原らは残尿の目立つ非典型例を報告している（本特集その2榊原論文）。

(d) 歩行機能解析：NPHにおける歩行障害のパターンの解析は中心課題である。3徴の中で最も高頻度でおよそ90%の患者に出現する。失行性あるいはmagnetic gaitといわれ，失立，失歩との類似点がある。前後・左右・上下の3方向にわたってすべてのベクトルに異常を呈す。前後にはストライドが伸びず，小歩であり，方向転換が遅く，すくんでしまい，左右にはwide basedであって，バランスが悪く，上下方向には足がしばしば床にへばり付き，足は分回しとなって膝が上がらない。すり足になる。しばしばパーキンソン歩行と混同されるが，異なる。シャント手術で最も改善するのがこの歩行障害であるが，wide basedな状態は最後まで残る。本誌では加藤と堀が歩行解析の結果を論じている。

Ⅶ) 他の疾患（CVDと神経変性疾患）との関連

Alzheimer病，Parkinson病，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症（本特集その2和泉論文），多系統萎縮症，純粋易転倒症候群（PEFS），純粋アキネジア／原発性進行性すくみ足障害（PPFG）などが鑑別疾患になると同時に，これらの疾患に続発するNPH状態はNPHのリスク因子としても重要な研究課題である。他方，脳血管性痴呆の中からとくにBinswanger病，CADASILなどにおいては

より本質的な所でiNPHの発生因子が浮かび上がってくる可能性を期待している。

NPHには，認知障害や運動障害以外にも実に多彩な高次脳機能症状を合併する。apathy, 情動障害, 失認, 注意障害, 失読, 失書, 失算などもしばしばみられる。一方，NPHに情動障害が主体の症例がある²¹⁾⁻²³⁾。このような例は疑診例とされてしまいがちであるが，明らかにシャント術が有効なことから重要なNPHの病型として認識する必要がある。

Ⅷ) iNPH/iCHEの概念の一般への普及の重要性

冒頭にも述べたようにiNPH/iCHEの概念と意義が国民に広く正しく認識されているとは言い難い状況がある。一般への普及にはまだまだ多くの問題を抱えているが，後藤論文（本特集その2）では，NPH診療における，様々なレベルでの問題が指摘されている。すなわち，一般の国民に対してどのような症状があれば，どのタイミングでどこの病院のどの科を受診したらよいかははっきりしていない。いざ受診したとしても診断から治療への流れがはっきり伝わっていない。iNPH概念の混乱と未整理状態がまだまだ続いている現状では，インフォームドコンセントに際しての整備されたエビデンスに基づく情報が不足している。患者と家族のための生活指導，生活リハビリ，転倒事故，骨折予防の具体的対策，社会資源の体系化などが早急に求められる。iNPH診療におけるpatient's delayとdoctors' delayを防ぐためにも一般医療のためのガイドラインが必要である。

表1に特発性正常圧水頭症自己チェックリストを

示した。

ま と め

- 1) iNPH/iCHE とは、髄液循環不全にもとづく病態であって、この分野の研究には髄液動態に対する新たな考え方と学問的基盤の構築が求められる。
- 2) 髄液の組成と生理的役割またその循環動態を正しく認識した「髄液生態学」を現代の光で捉え直す必要がある。
- 3) 髄液は、現在皆が考えている以上に重大な働きをしていると思われる。常識を凌駕する広範な問題が関わっている可能性があり、この分野は高齢化社会の重要な学問的研究対象である。
- 4) 将来は髄液の分子病態の研究が重要となる。
- 5) 本研究班の進むべき方向とミッションは、(1) iNPH の概念の普及、(2) iNPH の真の原因究明、(3) iNPH の治療法の確立である。

[謝辞]

本研究の一部は平成17年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「正常圧水頭症と関連疾患の病因 病態と治療に関する研究」(H17-克服-17) の援助を受けた。

[文献]

- 1) Bret P, Guyotat J, Chazal J : Is normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002? A reappraisal in five questions and proposal for a new designation of the syndrome as "chronic hydrocephalus". *J Neurolo Neurosurg Psychiatry* 73 : 9-12, 2002
- 2) Symon L, Dorsch N W C : Use of long-term intracranial pressure measurement to assess hydrocephalic patients prior to shunt surgery. *J Neurosurg* 42 : 258-73, 1975
- 3) Adams R D, Fisher C M, Hakim S et al : Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure. *N Engl J Med* 273 : 117-126, 1965
- 4) Savolainen S, Paljarvi L, Vapalahti M : Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study. *Acta Neurochir (Wien)* 141 : 849-853, 1999
- 5) Golomb J, Wisoff J, Miller D C et al : Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68 : 778-781, 2000
- 6) Silverberg G D, Mayo M, Saul T et al : Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2 : 506-511, 2003
- 7) Chakravarty A. : Unifying concept for Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus—a hypothesis. *Med Hypotheses* 63 : 827-33, 2004
- 8) 岩村秀晃, 根本英明, 信太昭子ほか : さまざまな神経疾患を背景にもつ正常圧水頭症について. 第6回日本正常圧水頭症研究会発表論文集 (メディカルビュー社), pp. 18-20, 2005
- 9) 森松光紀 : 大脳皮質基底核変性症 (CBD) について. *医療* 59 : 455-460, 2005
- 10) 阿部和厚 : 髄液の産生と吸収. *神経内科* 62 : 311-315, 2005
- 11) Brettschneider J, Riepe M W, Petereit H-F et al : Meningeal derived cerebrospinal fluid proteins in different forms of dementia: is a meningopathy involved in normal pressure hydrocephalus? *J Neurolo Neurosurg and Psychiatry* 75 : 1614-1616, 2004
- 12) Tarkowski E, Tullberg M, Fredman P et al : Normal pressure hydrocephalus triggers intrathecal production of TNF-alpha. *Neurobiol Aging* 24 : 707-714, 2003
- 13) Tullberg M, Mansson J E, Fredman P et al : CSF sulfatide distinguishes between normal pressure hydrocephalus and subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69 : 74-781, 2000
- 14) Kudo T, Mima T, Hashimoto R et al : Tau protein is a potential biological marker for normal pressure hydrocephalus. *Psychiatry Clin Neurosci* 54 : 199-202, 2000
- 15) Mataro M, Poca MA, Del Mar Matarin M et al : CSF galanin and cognition after shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 1272-1277, 2003
- 16) Albrechtsen M, Sorensen P S, Gjerris F et al :

- High cerebrospinal fluid concentration of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* 70 : 269-274, 1985
- 17) Morariu M A : Progressive supranuclear palsy and normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 29 : 1544-1546, 1979
- 18) Ambrosetto P, Bacci A : Coexisting clinical and CT findings of progressive supranuclear palsy and normal pressure hydrocephalus. Case report. *Ital J Neurol Sci* 9 : 283-285, 1988
- 19) 西宮仁 : 進行性核上性麻痺の画像診断 : 特徴と診断のポイント. *医療* 59 : 477-481, 2005
- 20) Owler B K, Momjian S, Czosnyka Z et al : Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow : a PET study of baseline values. *J Cereb Blood Flow Metab* 24 : 17-23, 2004
- 21) Fersten E, Glowacki M, Walasek N et al : Diagnostic difficulties due to atypical symptoms in normal pressure hydrocephalus. A case report. *Neurol Neurochir Pol* 39 : 247-251, 2005
- 22) Price TR, Tucker GJ : Psychiatric and behavioral manifestations of normal pressure hydrocephalus. A case report and brief review. *J Nerv Ment Dis* 164 : 51-55, 1977
- 23) Pinner G, Johnson H, Bouman W P et al : Psychiatric manifestations of normal-pressure hydrocephalus : a short review and unusual case. *Int Psychogeriatr* 9 : 465-470, 1997